



PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/03122	Date du dépôt international (jour/mois/année) 21.10.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 21.10.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/444		
Déposant NEGMA GILD et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 9 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. <input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT). Ces annexes comprennent feuilles.
3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : I <input checked="" type="checkbox"/> Base de l'opinion II <input type="checkbox"/> Priorité III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 03.05.2004	Date d'achèvement du présent rapport 01.02.2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Cielen, E N° de téléphone +31 70 340-4540 

PCT/FR 03/03122

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03122

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendications nos 1-5, 10 (partiellement)

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications 1-5, 10 (partiellement) en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

voir feuille séparée

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté

Oui: Revendications 6-7

Non: Revendications 1-5, 8-10

Activité inventive

Oui: Revendications -

Non: Revendications 1-10

Possibilité d'application industrielle

Oui: Revendications voir feuille séparée

Non: Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La demande ne remplit pas les conditions énoncées à l'article 6 PCT, les revendications 1-5 et 10 n'étant pas claires.

Le terme "les symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien" utilisé dans les revendications 1-5 et 10 est vague et équivoque, et laisse un doute quant à la signification des caractéristiques techniques auxquelles il se réfère. L'objet desdites revendications n'est donc pas clairement défini (article 6 PCT). Les seuls termes qui sont clairs sont les maladies mentionnées dans les revendications 6-9.

Les revendications, ou des parties de revendications pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi, ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'une opinion écrite de l'administration chargée de la recherche internationale/ d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT) (voir aussi point V.i).

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

V.i. (a) L'attention est attirée sur le fait que la présente déclaration quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle se réfère uniquement aux revendications, ou des parties de revendications pour lesquelles un rapport de recherche a été établi (à savoir l'utilisation du ténatoprazole pour le traitement des maladies mentionnées de façon spécifique dans la revendication 1, notamment les hémorragies digestives et les dyspepsies, et les maladies mentionnées dans les revendications 6-9).

(b) Les présentes revendications concernent des compositions ou des composés dans une méthode de traitement du corps humain/animal. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si ces types de revendications sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins

médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

V.ii. Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: WO-A-02072070, cité dans la demande
- D2: WO-A-0128588
- D3: WO-A-9959544, cité dans la demande
- D4: WO-A-0050037
- D5: WO-A-9816228
- D6: Drugs in R&D, 3(4), 276-277, 2002 (Adis) (XP008018955)
- D7: J. Pharm. Pharmacol., 51(4), 457-464, 1999 (Kazuyuki) (XP008018962)
- D8: Scand. J. Gastroenterol., 29(suppl. 201), 79-82, 1994 (Howden) (XP008018957)
- D9: Aliment. Pharmacol. Ther., 13, 1205-1209, 1999 (Wilkinson) (XP002246271)
- D10: Aliment. Pharmacol. Ther., 9(6), 693-697, 1995 (Hendel) (XP008018964)
- D11: Am. J. Medic., 103(5, part A), 138S-143S, 1997 (de Caestecker) (XP00159192)
- D12: Gastroenterology, 116(4 part 2), A134, 1999 (Cengia) (XP008018958)
- D13: Verdauungskrankheiten, 16(6), 267-270, 1998 (May) (XP008018331)
- D14: Atemwegs- und Lungenerkrankungen, 20(12), 697-700, 1994 (Worth) (XP008018329)

V.iii. Article 33(2) PCT.

La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-5 et 8-10 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

(a) La revendication 4 se réfère à une posologie. L'attention est attirée sur le fait que, dans la phase Régionale/Nationale, une caractéristique dans une revendication se référant uniquement à la prescription d'une posologie pour un traitement principalement connu, ne pourra pas être considéré comme une utilisation thérapeutique ultérieure qui peut conférer la nouveauté selon les principes énoncés dans la décision G5/83.

En outre, la détermination de la meilleure posologie individuelle fait partie des activités qui ne sont pas considérées comme des inventions susceptibles d'application industrielle au sens de l'article 52(4) CBE.

(b) Il est à noter que, selon les directives C-IV.7.2, l'enseignement d'un document antérieur ne se limite pas aux exemples concrets, mais comprend aussi toute divulgation

qui dérive directement et sans aucune équivoque de ce document, y compris les caractéristiques implicites pour l'homme du métier d'après ce qui est expressément mentionné dans le document.

(c) Le document D1 décrit des microparticules possédant une teneur élevée en inhibiteurs de la H^+/K^+ -ATPase de formule générale I (p. 5, lignes 3-4; p. 7, lignes 12-15), comme p.ex. le dernier composé de la page 10, dont la structure correspond au ténatoprazole, ou leurs sels (p. 11, lignes 2-5). Les microparticules peuvent être utilisées entre autre dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, chez des patients souffrant de dyspepsies non-ulcéreuses, chez des patients souffrant du reflux gastro-oesophagien symptomatique et chez des patients souffrant d'hémorragies gastro-intestinales aiguës (p. 20, lignes 1-12). Elles sont administrées de préférence par voie orale (p. 19, lignes 22-26). Il est vrai que ce document ne mentionne ni ne suggère que le ténatoprazole aurait des propriétés avantageuses par rapport à l'oméprazole. Toutefois, il est *explicitement* exposé dans D1 que le ténatoprazole peut être utilisé comme alternative pour, par exemple, l'oméprazole, car ces deux composés figurent parmi les composés qui sont "particulièrement intéressants" selon D1 (p. 9, ligne 6 - p. 11, ligne 3). L'utilisation envisagée dans D1 concerne bien les microparticules contenant les inhibiteurs de la H^+/K^+ -ATPase (p. 19, ligne 21 - p. 20, ligne 12), donc également les microparticules contenant le ténatoprazole.

Dès lors, en vue du point **V.iii(b)**, l'objet des revendications 1, 2 et 8 et 10 n'est pas nouveau vis-à-vis de D1.

(d) Le document D2 divulgue une formulation liquide contenant des inhibiteurs de la H^+/K^+ -ATPase de formule générale I (p. 3, lignes 16-27), comme par exemple le dernier composé de la page 7, dont la structure correspond au ténatoprazole, ou leurs sels (p. 9, lignes 6-9). Les compositions peuvent être utilisées entre autres dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, chez des patients souffrant des dyspepsies non-ulcéreuses, chez des patients souffrant du reflux gastro-oesophagien symptomatique et chez des patients souffrant des hémorragies gastro-intestinales aiguës (p. 10, ligne 26 - p. 11, ligne 9). Elles sont administrées par injection ou infusion en doses unitaires contenant de 1 à 100 mg de principe actif, une ou deux fois par jour (p. 11, lignes 11-15). Même si le composé exemplifié est l'oméprazole, l'utilisation du ténatoprazole comme alternative pour, par exemple, l'oméprazole est *explicitement* mentionnée, car ces deux composés figurent parmi les composés qui sont "particulièrement intéressants" selon D2 (p. 6, ligne 9 - p. 8, ligne 4).

Dès lors, en vue du point **V.iii(b)**, l'objet des revendications 1, 3-5, 8 et 10 n'est pas nouveau vis-à-vis de D2.

(e) Le document D3 divulgue des comprimés désintégrables pour administration par voie orale, contenant comme substance active de préférence un benzimidazole ou ses

sels (p. 1, lignes 5-7; p. 12, lignes 26-30). Même si ses propriétés spécifiques ne sont pas décrites dans D3, le TU-199 (= ténatoproazole) est cité *explicitement* comme une des substances actives (p. 13, lignes 9-14). Les compositions sont utilisées dans le traitement du reflux gastro-oesophagien et l'hémorragie gastro-intestinale et sont administrées à raison de 5 à 150 mg/jour de principe actif (p. 34, lignes 7-30).

L'objet des revendications 1, 2, 4 et 10 n'est donc pas nouveau vis-à-vis de D3.

(f) Le document D4 divulgue la combinaison d'un inhibiteur de la pompe à protons, comme par exemple le ténatoprazole, qui peut être éventuellement substitué par un groupe NO et/ou NO₂, avec un composé qui libère de l'oxyde nitrique, pour le traitement des maladies gastro-intestinales, comme les ulcères peptiques saignants, la dyspepsie et le reflux gastro-oesophagien (p. 3, ligne 1 - p. 4, ligne 13; p. 5, lignes 2-11; p. 14, ligne 18 - p. 15, ligne 7; p. 51, lignes 8-24). L'administration peut être orale ou parentérale (p. 58, lignes 20-27) à raison de 10-400 mg par jour en inhibiteur de la pompe à protons (p. 63, lignes 1-3). L'objet des revendications 1-4 et 10 n'est donc pas nouveau vis-à-vis de D4.

(g) Le document D5 décrit l'utilisation d'un inhibiteur de la H⁺K⁺ATPase, par exemple l'oméprazole ou le TU-199 (=ténatoprazole) en combinaison avec un glucocorticoïde pour le traitement de l'asthme. La composition est administrée par voie orale ou intraveineuse à raison de 10-40 mg/jour (p. 1, lignes 3-4; troisième composé de la page 6; p. 7, ligne 1 - p. 8, ligne 9). Vu que à présent, il n'est pas clair quelle différence existerait entre l'asthme comme symptôme du reflux gastro-oesophagien et l'asthme comme symptôme des polypes nasaux, il paraît que le document D5 ne concerne pas un autre domaine d'application que celui de la présente demande.

Dès lors, l'objet des revendications 1-4, 9 et 10 n'est pas nouveau vis-à-vis de D5.

(h) Le document D6 divulgue que le ténatoprazole est sous développement au Japon pour le traitement du reflux oesophagien (p. 276, par. 1). Le Tableau II mentionne que des essais cliniques Phase III ont été effectués le 18.02.1998 et que le composé a été enregistré au Japon pour le reflux oesophagien en Avril 2002. Cet enregistrement est contesté par le Demandeur dans la description, p. 4, lignes 14-20; il en reste tout de même que le composé a été testé dans des essais cliniques phase III. Même si ses propriétés spécifiques dans le traitement du reflux oesophagien ne sont pas décrits dans D6, l'utilisation du ténatoproazole dans cette application thérapeutique y est *explicitement* citée. L'objet des revendications 1, 2 et 10 n'est donc pas nouveau vis-à-vis de D6.

V.iv. Article 33(3) PCT.

(a) Même si l'on pouvait remédier aux objections de nouveauté énoncées sous le point V.iii, la présente demande ne remplirait pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-10 n'impliquant pas une activité inventive telle que

définie par l'article 33(3) PCT.

(b) Le problème à résoudre par la présente demande consiste en la provision d'un médicament susceptible de traiter et soulager efficacement les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien et de dyspepsies.

(c) Chacun des documents D9-D14, pris de façon individuelle, peut être considéré comme l'état de la technique le plus proche. Ces documents divulguent l'utilisation de l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, dans les maladies énumérées dans les revendications présentes 6-9.

(1) De manière plus spécifique, D9 décrit l'utilisation de l'oméprazole dans le traitement de l'oesophage de Barrett (abrégé).

Dans D10, l'utilisation d'une dose de 40 mg oméprazole tous les soirs est décrite pour le traitement du reflux nocturne (abrégé; Tableau I; Figure 3; p. 696, colonne droite).

D11 démontre l'utilisation de l'oméprazole dans le traitement de l'asthme associé au reflux oesophagien, de l'oesophage de Barrett, de la toux nocturne et de la dysphonie (p. 139S, colonne gauche, par. 3 - colonne droite, par. 3; Tableau II; p. 140S, colonne droite, par. 2; p. 141S, colonne gauche, par. 3 - colonne droite, par. 1).

D12 décrit des résultats excellents avec l'oméprazole dans le traitement de la toux chronique et nocturne.

D13 divulgue que les inhibiteurs de la pompe à protons, comme l'oméprazole, ont une influence positive sur la pharyngite et les accès dyspnéiques associés au reflux (p. 269, colonne droite, par. 2).

D14 divulgue que l'asthme, la toux chronique et l'apnée sont des manifestations pulmonaires du reflux gastro-oesophagien, qui peuvent être traitées en traitant également le reflux oesophagien même, par des inhibiteurs de la pompe à protons, comme l'oméprazole (p. 697, colonne gauche, par. 1; Tableau I; p. 699, colonne droite, par. 4; p. 700, colonne gauche, par. 2).

(2) L'objet des revendications 1-10 en diffère en ce que dans la demande présente, le ténatoprazole, qui possède une durée d'action nettement prolongée résultant d'une demi-vie supérieure à l'oméprazole (description, p. 5, lignes 8-12), est utilisé au lieu de l'oméprazole pour les mêmes buts thérapeutiques.

(3) Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant la provision d'un inhibiteur de la pompe à protons amélioré pour le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien.

(4) La solution proposée dans les revendications 1-10 de la présente demande n'est pas considérée comme inventive au sens de l'article 33(3) PCT pour les raisons suivantes.

De chacun des documents D9-D14, pris de façon individuelle, l'utilisation de l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, dans les maladies énumérées dans les revendications présentes 6-9 est connu.

Le document D6 décrit que le bénatoprazole (=ténatoprazole) est un inhibiteur de la sécrétion de l'acide gastrique plus puissant et avec une durée d'action plus prolongée que l'oméprazole (p. 277, colonne gauche).

La même conclusion est tirée du document D7 (abrégé; p. 462, colonne droite, par. 2 - p. 463, colonne gauche, par. 1; p. 463, colonne droite, par. 2 - p. 464, colonne gauche, par. 1), qui mentionne en outre que le ténatoprazole a une biodisponibilité assez élevée et une demi-vie supérieure à celle de l'oméprazole ou du lansoprazole (p. 463, colonne gauche, par. 2).

L'homme du métier, en cherchant un médicament amélioré pour remplacer l'oméprazole (connu de chacun de D9-D14) dans le traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien, aurait donc été amené à essayer le ténatoprazole dans le même but thérapeutique en vue de D6 ou de D7.

(d) En outre, le document D8 divulgue que la guérison de l'oesophagite avec des médicaments qui suppriment la sécrétion acide est liée directement à la durée de la suppression de la sécrétion acide (abrégé; p. 79, colonne gauche, par. 2). Une telle suppression de la sécrétion acide améliore également les symptômes du reflux gastro-oesophagien (p. 81, colonne gauche, par. 4). A la page 81, colonne droite, par. 2, il est mentionné que les inhibiteurs de la pompe à protons sont supérieurs dans le traitement du reflux gastro-oesophagien.

Vu que de D6 ou de D7, il est connu que le ténatoprazole a une durée d'action plus prolongée dans la suppression de la sécrétion de l'acide gastrique que l'oméprazole, il est évident pour l'homme du métier, ayant connaissance de D8, d'utiliser le ténatoprazole dans le traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien, en s'attendant à un résultat positif.

(e) Les revendications dépendantes ne contiennent pas d'autres caractéristiques sur lesquelles une activité inventive pourrait être basée.



Translation

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference B1363WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/003122	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 octobre 2003 (21.10.2003)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 21 octobre 2002 (21.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/444, A61P 1/04, 11/00, 11/04, 11/06, 11/14		
Applicant SIDEM PHARMA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 03 mai 2004 (03.05.2004)	Date of completion of this report 01 February 2005 (01.02.2005)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/003122

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-14 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-10 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/003122

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-5, 10 (partially)

because:

- ☐ ~~the said~~ international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-5, 10 (partially)
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

See separate sheet

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 03/03122

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

The application fails to comply with the requirements of PCT Article 6, since claims 1 to 5 and 10 are unclear. The expression "atypical and oesophageal symptoms of gastroesophageal reflux" used in claims 1 to 5 and 10 is vague and equivocal, and casts doubt on the meaning of the technical features to which it refers. The subject matter of said claims is therefore not clearly defined (PCT Article 6). The only expressions that are clear are the diseases mentioned in claims 6 to 9.

The claims or parts of claims in respect of which no international search report has been established need not be the subject of a written opinion by the International Searching Authority or of an international preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)) (see also **Box V, point 1**).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 03/03122

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	6-7	YES
	Claims	1-5, 8-10	NO
Inventive step (IS)	Claims	-	YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	See separate sheet	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. (a) Attention is drawn to the fact that the present opinion on novelty, inventive step and industrial applicability refers only to the claims or parts of claims in respect of which an international search report has been established, i.e. the use of tenatoprazole for treating the diseases mentioned specifically in claim 1, in particular gastrointestinal bleeding and dyspepsia, and the diseases mentioned in claims 6 to 9.

1. (b) The present claims relate to compositions or compounds used in a method for treating the human or animal body. There are no uniform criteria in the PCT Contracting States for determining whether such claims are industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use, may be accepted, as may claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

2. Reference is made to the following documents:

- D1: WO-A-02072070, cited in the application
D2: WO-A-0128588
D3: WO-A-9959544, cited in the application
D4: WO-A-0050037
D5: WO-A-9816228
D6: Drugs in R&D, 3(4), 276-277, 2002 (Adis)
(XP008018955)
D7: J. Pharm. Pharmacol., 51(4), 457-464, 1999
(Kazuyuki) (XP008018962)
D8: Scand. J. Gastroenterol., 29(suppl. 201), 79-
82, 1994 (Howden) (XP008018957)
D9: Aliment. Pharmacol. Ther., 13, 1205-1209, 1999
(Wilkinson) (XP002246271)
D10: Aliment. Pharmacol. Ther., 9(6), 693-697, 1995
(Hendel) (XP008018964)
D11: Am. J. Medic., 103(5, part A), 138S-143S, 1997
(de Caestecker) (XP00159192)
D12: Gastroenterology, 116(4 part 2), A134, 1999
(Cengia) (XP008018958)
D13: Verdauungskrankheiten, 16(6), 267-270, 1998
(May) (XP008018331)
D14: Atemwegs- und Lungenerkrankungen, 20(12), 697-
700, 1994 (Worth) (XP008018329)

3. **PCT Article 33(2)**

The present application fails to meet the requirements of PCT Article 33(1), since the subject matter of claims 1 to 5 and 8 to 10 does not comply with the criterion of novelty as defined by PCT Article 33(2).

- (a) Claim 4 refers to a dosage. Attention is drawn to the fact that, during the regional/national phase, a feature in a claim referring only to the

prescription of a dosage for a treatment that is mainly known cannot be considered to be a subsequent therapeutic use capable of conferring novelty, according to the principles stated in decision G5/83.

Furthermore, determining the best individual dosage is among the activities that are not considered industrially applicable inventions within the meaning of Article 52(4) EPC.

- (b) Note that, according to the Guidelines C-IV.7.2, the teaching of a prior art document is not limited to the concrete examples alone, but also includes any disclosure derivable directly and unambiguously from that document, including any features implicit to a person skilled in the art in what is expressly mentioned.
- (c) D1 describes microparticles having a high content of H^+/K^+ -ATPase inhibitors of general formula I (page 5, lines 3 to 4; page 7, lines 12 to 15), e.g. the last compound on page 10, of which the structure corresponds to tenatoprazole, or salts thereof (page 11, lines 2 to 5). The microparticles can be used *inter alia* in the treatment of gastroesophageal reflux, in patients suffering from non-ulcer dyspepsia, in patients suffering from symptomatic gastroesophageal reflux and in patients suffering from acute gastro-intestinal bleeding (page 20, lines 1 to 12). The microparticles are preferably orally administered (page 19, lines 22 to 26). It is true that said document neither mentions nor suggests that tenatoprazole has advantageous properties in comparison to omeprazole. However, it is *explicitly* disclosed in D1 that tenatoprazole may be used as an alternative to omeprazole, for example, since both are among the "specifically

interesting" compounds according to said document (see page 9, line 6 to page 11, line 3). The use envisaged in D1 indeed concerns microparticles containing H⁺/K⁺-ATPase inhibitors (page 19, line 21 to page 20, line 12), therefore also microparticles containing tenatoprazole.

Hence, in view of **point 3(b)** above, the subject matter of claims 1, 2, 8 and 10 is not novel over D1.

- (d) D2 discloses a liquid formulation containing H⁺/K⁺-ATPase inhibitors of general formula I (page 3, lines 16 to 27), such as the last compound on page 7, for example, of which the structure corresponds to tenatoprazole, or salts thereof (page 9, lines 6 to 9). The compositions can be used *inter alia* in the treatment of gastroesophageal reflux, in patients suffering from non-ulcer dyspepsia, in patients suffering from symptomatic gastroesophageal reflux and in patients suffering from acute gastrointestinal bleeding (page 10, line 26 to page 11, line 9). They are administered by injection or infusion in unit doses containing from 1 to 100 mg of active principle, once or twice a day (page 11, lines 11 to 15). Even if the compound given as an example is omeprazole, the use of tenatoprazole as an alternative to omeprazole, for example, is explicitly mentioned, since both are among the "specifically interesting" compounds according to said document (see page 6, line 9 to page 8, line 4).

Hence, in view of **point 3(b)** above, the subject matter of claims 1, 3 to 5, 8 and 10 is not novel over D2.

- (e) D3 discloses disintegratable tablets for oral administration preferably containing as active

substance a benzimidazole or salts thereof (page 1, lines 5 to 7; page 12, lines 26 to 30). Even if its specific properties are not described in D3, TU-199 (= tenatoprazole) is cited explicitly as one of the active substances (page 13, lines 9 to 14). The compositions are used for treating gastroesophageal reflux and gastrointestinal bleeding and administered at a rate of 5 to 150 mg of active principle per day (page 34, lines 7 to 30). The subject matter of claims 1, 2, 4 and 10 is therefore not novel over D3.

(f) D4 discloses combining a proton pump inhibitor, such as tenatoprazole for example, for which an NO and/or NO₂ group may possibly be substituted, with a compound that releases nitric oxide, for treating gastrointestinal diseases, such as bleeding peptic ulcers, dyspepsia and gastroesophageal reflux (page 3, line 1 to page 4, line 13; page 5, lines 2 to 11; page 14, line 18 to page 15, line 7; page 51, lines 8 to 24). Administration may be oral or parenteral (page 58, lines 20 to 27) at a rate of 10 to 400 mg of proton pump inhibitor per day (page 63, lines 1 to 3). The subject matter of claims 1 to 4 and 10 is therefore not novel over D4.

(g) D5 describes the use of an H⁺/K⁺ATPase inhibitor, for example omeprazole or TU-199 (= tenatoprazole), in combination with a glucocorticoid for treating asthma. The composition is administered orally or intravenously at a rate of 10 to 40 mg per day (page 1, lines 3 to 4; third compound on page 6; page 7, line 1 to page 8, line 9). Given that it is not currently clear what difference exists between asthma as a symptom of gastroesophageal reflux and asthma as a symptom of nasal polyps, it appears that D5 does not relate to a field of application other

than that of the present application.

Hence the subject matter of claims 1 to 4, 9 and 10 is not novel over D5.

- (h) D6 indicates that tenatoprazole is being developed in Japan for the treatment of gastroesophageal reflux (page 276, paragraph 1). Table II mentions that phase III clinical trials were carried out on 18/02/1998 and that the compound was registered in Japan for gastroesophageal reflux in April 2002. In the description, page 4, lines 14 to 20, the applicant contests said registration. However, the fact remains that the compound has been tested in phase III clinical trials. Even if its specific properties in the treatment of gastroesophageal reflux are not described in D6, the use of tenatoprazole in said therapeutic application is explicitly cited therein.

The subject matter of claims 1, 2 and 10 is therefore not novel over D6.

4. PCT Article 33(3)

- (a) Even if the objections raised in point 3 above on the grounds of lack of novelty could be overcome, the present application would not meet the requirements of PCT Article 33(1), since the subject matter of claims 1 to 10 does not involve an inventive step as defined by PCT Article 33(3).
- (b) The problem addressed by the present application consists in providing a drug for treating and effectively relieving patients suffering from gastroesophageal reflux and dyspepsia.
- (c) Each of documents D9 to D14, taken individually, can be considered to be the closest prior art. Said documents disclose the use of omeprazole, a proton pump inhibitor, in the diseases listed in present

claims 6 to 9.

(i) More specifically, D9 describes the use of omeprazole in the treatment of Barrett's oesophagus (abstract).

In D10, the use of a dose of 40 mg of omeprazole every evening for treating nocturnal reflux is described (abstract; table I; figure 3; page 696, right-hand column).

D11 describes the use of omeprazole in the treatment of asthma associated with oesophageal reflux, Barrett's oesophagus, nocturnal coughing and dysphonia (page 139S, left-hand column, paragraph 3 to right-hand column, paragraph 3; table II; page 140S, right-hand column, paragraph 2; page 141S, left-hand column, paragraph 3 to right-hand column, paragraph 1).

D12 describes excellent results with omeprazole in the treatment of chronic and nocturnal coughing.

D13 indicates that proton pump inhibitors, such as omeprazole, have a positive influence on pharyngitis and dyspneic attacks associated with reflux (page 269, right-hand column, paragraph 2).

D14 indicates that asthma, chronic coughing and apnea are pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux, which can be treated by also treating the gastroesophageal reflux itself with proton pump inhibitors, such as omeprazole (page 697, left-hand column, paragraph 1; table I; page 699, right-hand column, paragraph 4; page 700, left-hand column, paragraph 2).

(ii) The subject matter of claims 1 to 10 differs in that, in the present application, tenatoprazole, which acts for a far longer period due to a half-life greater than that of omeprazole (description, page 5, lines 8 to 12), is used

instead of omeprazole for the same therapeutic purposes.

(iii) The problem that the present invention is intended to solve can therefore be considered to be that of providing an improved proton pump inhibitor for treating atypical and oesophageal symptoms of gastroesophageal reflux.

(iv) The solution proposed in claims 1 to 10 of the present application is not considered inventive within the meaning of PCT Article 33(3) for the following reasons.

The use of omeprazole, a proton pump inhibitor, in the treatment of the diseases listed in the present claims 6 to 9 is known from each of documents D9 to D14, taken individually.

D6 indicates that benatoprazole (= tenatoprazole) is a more powerful inhibitor of gastric acid secretion and acts for a longer period than omeprazole (page 277, left-hand column).

The same conclusion is drawn from D7 (abstract; page 462, right-hand column, paragraph 2 to page 463, left-hand column, paragraph 1; page 463, right-hand column, paragraph 2 to page 464, left-hand column, paragraph 1), which also mentions that tenatoprazole has relatively high bio-availability and a half-life greater than that of omeprazole or lansoprazole (page 463, left-hand column, paragraph 2).

In the light of D6 or D7, a person skilled in the art seeking an improved drug to replace omeprazole (known from each of D9 to D14) in the treatment of gastroesophageal reflux symptoms would therefore have been prompted to test tenatoprazole for the same therapeutic purposes.

(d) Furthermore, D8 discloses that healing oesophagitis with drugs which inhibit acid secretion in this way

is directly linked to the period for which acid secretion is inhibited (abstract; page 79, left-hand column, paragraph 2). Inhibiting acid secretion also improves the symptoms of gastroesophageal reflux (page 81, right-hand column, paragraph 4). On page 81, left-hand column, paragraph 2, it is mentioned that proton pump inhibitors are superior in the treatment of gastroesophageal reflux.

Given that it is known from D6 or D7 that tenatoprazole inhibits acid secretion for a longer period than omeprazole, it is obvious for a person skilled in the art, aware of D8, to use tenatoprazole in the treatment of the symptoms of gastroesophageal reflux and expect a positive result.

- (e) The dependent claims contain no other features on which an inventive step could be based.